

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際調査機関）

代理人 圓谷 徹 様 あて名 〒530-0001 日本国大阪府大阪市北区梅田1-1-3 大阪駅前 第3ビル1616号
--

PCT
 国際調査機関の見解書
 (法施行規則第40条の2)
 [PCT規則43の2.1]

発送日
 (日.月.年)

19. 7. 2005

出願人又は代理人 の書類記号 A141-05US	今後の手続きについては、下記2を参照すること。
国際出願番号 PCT/JP2005/005350	国際出願日 (日.月.年) 24. 03. 2005
優先日 (日.月.年) 29. 03. 2004	
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. ⁷ C12N15/00, A01K67/027, C12N5/00	
出願人 (氏名又は名称) 独立行政法人科学技術振興機構	

1. この見解書は次の内容を含む。

- ☒ 第I欄 見解の基礎
- ☐ 第II欄 優先権
- ☐ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
- ☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如
- ☒ 第V欄 PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- ☐ 第VI欄 ある種の引用文献
- ☐ 第VII欄 国際出願の不備
- ☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見

2. 今後の手続き

国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を送付した日から3月又は優先日から22月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式PCT/ISA/220を参照すること。

3. さらなる詳細は、様式PCT/ISA/220の備考を参照すること。

見解書を作成した日 27. 06. 2005			
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 斎藤 真由美 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	4B	3541

第 I 欄 見解の基礎

1. この見解書は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎として作成された。

- ☐ この見解書は、_____ 語による翻訳文を基礎として作成した。
それは国際調査のために提出された PCT 規則 12.3 及び 23.1(b) にいう翻訳文の言語である。

2. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき見解書を作成した。

- a. タイプ ☐ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 書面
☐ コンピュータ読み取り可能な形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる
☐ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された
☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

3. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

4. 補足意見：

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-9	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献1. Phil. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. Vol. 358, No. 1432, p. 797-804 (29 April 2003)

文献2. Neuron Vol. 12, p. 943-956 (1994)

文献3. Neuron Vol. 36, p. 493-505 (2002)

文献4. Brain Res., Vol. 933, No. 1 p. 1-11 (12. 04. 2002)

1. 請求の範囲1-9に係る発明は国際調査で引用された文献1-4により進歩性を有しない。

文献1には、脳の高次機能の一つである記憶につながるメカニズムの一つと考えられている Long-term potentiation (LTP) の神経細胞内の作用機構について、カルシウムと Calmodulin による制御機構があること、その制御機構のなかで、脳で特に神経細胞の後シナプス部位に大量に存在する Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) が重要な働きをになっていること、そして、CaMKII の isoform のなかでも CaMKII α の遺伝子ノックアウト動物で LTP が消失することから、CaMKII α が LTP の形成に重要であること、CaMKII α による神経機能の調節は、自己リン酸化、他の蛋白質のリン酸化、ホスファターゼによる脱リン酸化等の反応により生じること、また、自己リン酸化の役割については threonine286 の自己リン酸化により CaMKII の活性化が持続することが記載されている。さらに、CaMKII α の遺伝子ノックアウト動物の研究から、ヘテロ動物で、海馬ではまだ LTP が観察されるが新皮質では LTP が阻害されることから、LTP の形成は脳の部位や CaMKII α の相手となる分子の利用可能性により異なることが示唆されている。さらに、その自己リン酸化部位である threonine286 を他のアミノ酸に置換したノックインマウスの実験から、この部位が海馬における LTP、記憶に関与していること、threonine286 のリン酸化に続く阻害的に働く自己リン酸化部位 Thr305/306 のリン酸化が、CaMKII α の postsynaptic density (PSD) への移行に必要であることが記載されている。

一方、引用文献2には、CaMKII α のリン酸化について、自己リン酸化が CaMKII α の近傍に存在する CaMKII α と相互作用を持つ分子間の反応であり、また、ATP 結合部位である Lys42 を Met, Arg 等の他のアミノ酸に置換するとキナーゼ活性が不活性化することが記載されている。

また引用文献3には、CaMKII α の自己リン酸化部位である Thr305/306 を他のアミノ酸に置換したノックインマウスの作成法、該ノックインマウスで、海馬での CaMKII α の PSD への結合、LTP の形成や記憶の障害がおこることが記載されている。

引用文献4には、CaMKII の脳内分布について記載され、CaMKII が脳のほとんどすべての領域に分布し、側坐核にも多く分布していることが記載されている。

したがって、引用文献1に記載されているように CaMKII α が LTP や記憶に重要であり、すべての機能を欠失するノックアウトした動物では CaMKII α による個々の神経機能調節に関与する反応

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

の役割を調べることができないから、LTP や記憶の形成といった高次機能における CaMKII α の個々の機能のうち、キナーゼ反応の役割を調べようとして、引用文献 2 に記載の事項を参酌して、ATP 結合部位に欠失、置換を加えた変異遺伝子を、引用文献 3 に記載のように相同組み換えをおこしてキナーゼ活性を欠失させたノックイン非ヒト動物を作成して得ること、そして、CaMKII α にキナーゼ活性は LTP 等の神経活動に関与し、引用文献 4 より側坐核に多く分布していることから、CaMKII α のキナーゼ活性欠損により該領域での神経活動が低下している不活性型 CaMKII α ノックイン非ヒト動物、さらに該動物から得られる CaMKII α のキナーゼ活性のみが欠失した細胞は、当業者が容易に想到することであり、格別な効果を奏したものともいえない。